

# 1 例肝细胞癌患者应用信迪利单抗致重症中毒性表皮坏死松解症的治疗与护理

周芳芳 牛芳 李唐 李丹 吴华萍

南方医科大学第三附属医院, 广东 广州 510000

**摘要:** 总结 1 例应用信迪利单抗治疗肝细胞癌致重症中毒性表皮坏死松解症患者的治疗及护理经验。多学科协作制定个性化治疗方案、制定皮肤创面愈合方案促进皮肤创面愈合、针对性实施口腔创面护理方案、并精准管理疼痛提升患者舒适度, 经过精细化的治疗和护理, 患者住院 3 周后治愈出院, 1 个月后电话随访, 患者预后良好。

**关键词:** 肝细胞癌 信迪利单抗 中毒性表皮坏死松解症 治疗 护理

信迪利单抗是一种靶向 PD-1 的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors ICIs), 在肝细胞癌患者的治疗中已被作为一线方案广泛使用, 但在使用时常会伴随相应的不良反应, 如皮肤、黏膜的损害, 其中以水疱以及泛发性表皮松解为特征的中毒性表皮坏死松解症 (TEN) 最为严重, 并且在病情严重的急性期会伴发一系列系统症状, 包括多器官功能衰竭综合征等, 死亡率极高, 可达 14.8%<sup>[1]</sup>, 进而影响患者的生活质量和医生的治疗方案<sup>[2]</sup>。目前, 国内外关于信迪利单抗致重症中毒性表皮坏死松解症的治疗及护理报告甚少, 缺乏相关的经验。我院收治 1 例肝细胞癌使用信迪利单抗抗肿瘤治疗 3 个疗程后引起重症中毒性表皮坏死松解症的患者, 经积极的治疗与护理后治愈出院。现将相关治疗及护理经验总结如下。

## 1 病例资料

患者, 男, 54 岁, 诊断为肝细胞癌并门静脉癌栓形成, 于 2024 年 5 月至 7 月先后在我院行三次“经肝动脉栓塞化疗”+“肝动脉灌注化疗 (HIAC): 奥沙利铂 130mg/m<sup>2</sup> 动脉灌注 2 小时; 亚叶酸钙 400mg/m<sup>2</sup> 动脉灌注 2 小时; 氟尿嘧啶 400mg/m<sup>2</sup> 动脉灌注 2 小时后 2400mg/m<sup>2</sup> 动脉灌注 24h”+“靶向治疗: 多纳非尼 0.2g 口服 每日两次”+“免疫治疗: 信迪利单抗 200mg 静脉注射”。2024 年 8 月 11 日患者因“全身皮肤瘙痒、破溃, 伴部分皮肤脱落, 口腔溃疡、疼痛, 无法经口进食”入院。查体可见: 患者双上肢, 双手掌、前胸、背部、会阴部、臀部散布大小不规则红斑, 伴糜烂、水泡, 全身皮损面积超过 50%, 剥脱面积超 3%, 伴瘙痒。口唇、口腔可见溃疡, 舌苔剥脱, 伴疼痛, 影响患者进

食饮水、睡眠。辅助检查: 白蛋白 28.7g/L, 血红蛋白 118g/L, hs-C 反应蛋白 108.09mg/L, 白介素 6 345.5pg/ml, 降钙素原 0.216ug/L, 钾 3.3mmol/L, 钠 130mmol/L。2024 年 8 月 12 日经皮肤科会诊后考虑药物引起的药物超敏综合征, 给予抗感染、镇痛、静脉高营养支持治疗, 激素抗过敏, 丙种球蛋白冲击治疗, 创面基于湿性愈合理念应用新型伤口敷料预防感染、促进创面愈合。经过 3 周的治疗, 患者全身皮损创面愈合、可经口进食半流质食物, 于 2024 年 9 月 1 日治愈出院。

## 2 治疗与管理

### 2.1 多学科协作, 制定个性化治疗方案

患者入院后暂停相关类药物, 给予头孢美唑、乳酸环丙沙星氯化钠注射液抗感染治疗, 氨基酸 (15AA- II) 葡萄糖 (10%) 电解质注射液等静脉高营养治疗, 8 月 12 日经皮肤科会诊后考虑药物引起的药物超敏综合征, 静脉给予甲泼尼龙琥珀酸钠 120mg/qd, 注射用丙种球蛋白 10mg/qd 冲击治疗, 口服醋酸地塞米松 20mg bid, 氟哌噻吨美利曲辛片 10.5mg bid, 复方维生素 B 片 2 片 tid, 恩替卡韦分散片 0.5mg qd。邀请营养科会诊, 并运用营养不良通用筛查工具 (malnutrition universal screening tool, MUST) 对患者进行营养评估, 1 次/周, 制定个性化的营养方案: 口服整蛋白全营养配方, 每日 5-6 次, 每次 50g 加入 180ml (40℃ -60℃) 温水中。密切监测患者水、电解质、微量元素、白蛋白、总蛋白、血红蛋白以及各项感染指标 (包括白细胞、血清降钙素原、C 反应蛋白) 的变化。

### 2.2 制定皮肤创面愈合方案, 促进皮肤创面愈合

保持皮损伤口的无菌防止继发感染直至再上皮化是非

常关键的。我们采用湿性愈合理念，对于表皮未剥离的水泡部位，使用 2ml 注射器抽吸泡液，保留泡皮，以保护真皮层，降低感染概率，进而减少体液的丢失<sup>[3]</sup>；对于表皮剥脱的创面，每日常规使用 0.05% 安尔碘清洁消毒创面，0.9% 生理盐水冲洗创面，避免碘伏因色素沉着影响对创面基底观察，待干，因银离子能够通过破坏细菌细胞膜，阻断呼吸酶<sup>[4]</sup>，故外用含银泡沫敷料覆盖，既起到保护隔离的作用，又能长效抗菌，同时还可以创造利于细胞生长的湿性环境，促进组织新生，进而促进上皮化。采用摄取照片对比法，建立观察记录表，每日动态观察皮肤创面变化，精准评估治疗效果。患者入院第 7 天，皮损面积逐渐缩小至 30% 左右，剥脱面积减少至 2%，渗液量减少。第 18 天全身皮损基本愈合，剥脱处皮肤上皮化。

### 2.3 口腔创面处理（护理）

患者口唇、口腔可见溃疡，舌苔剥脱，伴疼痛，严重影响患者日常饮食、睡眠，降低患者的生活质量<sup>[5]</sup>。因此，减轻患者疼痛，促进溃疡愈合，促使患者经口进食尤为重要。康复新液作为中成药，具有清热解毒、活血止痛、利脉生肌等功效，治疗溃疡效果好<sup>[6]</sup>。西帕依固龈液作为漱口液，因其含有西普利特罗金（一种抗生素）和洛索洛芬（一种非甾体抗炎药物），故可起到抗菌消炎作用，进而达到减少口腔细菌的滋生，减轻疼痛，促进组织修复的效果<sup>[7]</sup>。因此，患者入院后给予康复新溶液口腔护理，每日早晚各一次，西帕依固龈液在口腔护理治疗的基础上进行含漱，每天三次，每次 5ml。患者入院第 15 天可经口进食牛奶等流质食物，第 21 天可进食粥、面等半流质食物。

### 2.4 精准管理疼痛，提升患者舒适度

疼痛身体上的官能性或实质性的感受，被美国疼痛学会主席“James Campbell”定义为“第五生命的体征”，严重影响患者的日常活动及交往能力，降低患者的生活质量<sup>[8]</sup>，因此，制定个体化的疼痛管理方案并实施非常重要。盐酸利多卡因属于酰胺类局麻药物，具有穿透性强，扩散性好，起效快，维持时间长等优点，且对血管无影响，能够起到良好的镇痛作用<sup>[9]</sup>；鉴于此，使用 0.5% 盐酸利多卡因注射液 5ml 加入 0.9% 氯化钠注射液 50ml 中含于口腔，使其于口腔创面充分接触，15-20min 后吐出。并采用数字模拟评分法对患者进行疼痛评分，由入院时的 8 分至患者出院时降至 2 分。



### 3 延续性护理

患者出院前 2-3 天通过口头及书面形式告知患者口服靶向药物出现不良反应的处理方法、皮肤防护及饮食注意事项，并建立免疫治疗相关档案。患者出院后，分别于出院一周、两周、一个月开展了电话回访、微信随访，了解患者现存问题，并进行相应的指导，帮助靶向治疗患者成功进行皮肤自我护，在回访阶段患者均无不良反应的发生。

### 4 小结

信迪利单抗作为一种免疫检查点抑制剂，其抗肿瘤效果明显，但所引起的免疫相关不良反应（Immune-related adverse events, irAEs）也不容忽视，皮肤作为最常受累的器官，受累高达 34% ~ 45%<sup>[10]</sup>，其中中毒性表皮松解症作为最严重的类型，一旦发生，可危及生命，研究显示，中毒性表皮松解症的病死率达 50%<sup>[3]</sup>，需高度重视。因此，有效控制感染，制定个性化的营养方案，促进创面愈合，预防并发症的发生是该类病例治疗和护理的重点和难点。本案例经过多学科会诊，通过制定个性化治疗方案，应用激素、丙种球蛋白冲击治疗辅助以皮肤、口腔创面处理（护理）及精准疼痛管理等手段，使患者在 21 天内完全康复，提升患者舒适度，提高患者生活质量，为临床早期识别及对症治疗提供相关思路，促进临床免疫治疗更为安全有效的执行。

### 参考文献:

- [1] Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol*. 2016 Jul;136(7):1387–1397.
- [2]. Chinese Society Dermatology of the Chinese Medical Association; Chinese Dermatologist Association of the Chinese Medical Doctor Association; Dermatology Division of the Chinese Geriatrics Society. [Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor–related skin adverse reactions (2024 edition)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2024 May 28;104(20):1790–1803.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会药物不良反应研究中心. Stevens–Johnson 综合征 / 中毒性表皮坏死松解症诊疗专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(5):376–381.
- [4] 厉胜, 晋炳申. 负压创面疗法联合银离子水凝胶敷料对糖尿病足溃疡患者的影响 [J]. *中外医学研究*, 2024, 22(13):21–24.
- [5] 陈思琦, 郎森杰. 珍黄胶囊联合康复新液治疗口腔溃疡临床效果观察 [J]. *中国药物应用与监测*, 2024, 21(04):450–453.
- [6] 赵玲, 吴亚楠, 徐名媛. 康复新液联合利多卡因及庆大霉素治疗口腔溃疡的临床疗效观察 [J]. *药学实践与服务*, 2023, 41(8):515–518.
- [7] 王翠荣. 西帕依固龈液含漱联合牙周基础疗法在慢性牙周炎治疗中的应用效果分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2024, 18(08):104–107.
- [8] 徐金玥, 吕玉玲. 四肢长骨骨折患者术后应用多学科协作式疼痛管理的临床效果观察 [J]. *智慧健康*, 2024, 10(14):98–101.
- [9] 李家乐, 李云, 严为芳. 蛋清与胰岛素联合利多卡因用于放化疗所致口腔溃疡 [J]. *护理学杂志*, 2015, 30(05):44–46.
- [10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2019 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.

**作者简介:** 周芳芳 (1986—), 女, 本科学历, 工作单位南方医科大学第三附属医院, 研究方向: 普通外科疾病的专科护理及危重症疾病的救治。